Deutscher Bundestag **Drucksache 17/349**

17. Wahlperiode 21. 12. 2009

Antwort

der Bundesregierung

auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Dr. Petra Sitte, Agnes Alpers, Dr. Martina Bunge, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE.
– Drucksache 17/163 –

Verpflichtendes Register zur Veröffentlichung von klinischen Studien

Vorbemerkung der Fragesteller

In Deutschland ist erneut eine Debatte um eine verpflichtende Registrierung und Veröffentlichung von klinischen Studien der Pharma- und Gesundheitsforschung entbrannt. Anlass ist die Bewertung von drei Antidepressiva durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG), in die erst auf öffentlichen Druck hin alle existierenden Studiendaten einbezogen werden konnten. Das IQWIG gibt an, dass von 5 100 Testpersonen lediglich Daten von etwa 1 600 Patientinnen und Patienten transparent publiziert worden sind.

Während in den USA seit dem Inkrafttreten des Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) im Jahr 2007 eine Verpflichtung zur Registrierung und Veröffentlichung aller Daten aus klinischen Studien für zugelassene Arzneimittel besteht, existiert in der EU eine Richtlinie, die eine Registrierung von Studien bei der europäischen Datenbank EudraCT vorsieht. Dieses Register ist der Öffentlichkeit nicht zugänglich und bezieht sich zudem ausschließlich auf Arzneimittelstudien.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben in statistischen Erhebungen festgestellt, dass weltweit nur ein Teil der in klinischen Studien erhobenen Daten zur Veröffentlichung kommt. Dies betrifft zumeist den Teil, der eine positive Wirkung der entsprechenden Arzneimittel und Therapien bestätigt. Belege für negative Nebenwirkungen oder Wirkungslosigkeit von Therapeutika werden deutlich seltener publiziert.

Ärztinnen und Ärzte, aber auch Patientinnen und Patienten und die Wissenschaft selbst haben wegen dieser Verzerrung in der Publikationspraxis („Publication Bias“) keinen Zugang zu ausgewogenen Informationen – so die Einschätzung etwa des Leiters des Deutschen Cochrane Zentrums, Dr. Gerd Antes. Auch Institutionen, die mittelbar oder unmittelbar Verantwortung für Effizienz und Transparenz im öffentlichen Gesundheitswesen tragen, wie der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) oder das genannte IQWIG, können Einschätzungen nur auf einer unvollständigen Datengrundlage treffen. Zudem werden einem Teil der Versuchspersonen die mit ihrer Hilfe erarbeiteten Wissensbestände durch Nichtpublikation vorenthalten.

Die Antwort wurde namens der Bundesregierung mit Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit vom 18. Dezember 2009 übermittelt.

Die Drucksache enthält zusätzlich – in kleinerer Schrifttype – den Fragetext.

Vorbemerkung der Bundesregierung

Transparenz hinsichtlich der Ergebnisse klinischer Prüfungen ist eine schlüssige Forderung vieler Beteiligter im Gesundheitswesen, die die Bundesregierung grundsätzlich unterstützt. Bereits heute gibt es eine Registrierungspflicht für alle klinischen Prüfungen innerhalb der EG in der so genannten EudraCT Datenbank, die aber noch behördenintern ist. Dafür, dass ein Teil der Datenbank künftig auch öffentlich zugänglich sein wird, setzt sich das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) auch auf europäischer Ebene ein.

1. Welche Erkenntnisse liegen der Bundesregierung in Bezug auf die Tatsache vor, dass nur ein Teil der in klinischen Studien in Deutschland erhobenen Daten zur Publikation kommt?

Ob eine Publikation in medizinisch-wissenschaftlich anerkannten Fachzeitschriften erfolgt, hängt von deren Annahme nach wissenschaftlicher Bewertung der dortigen Verantwortlichen ab. Dagegen besteht eine gesetzliche Verpflichtung, alle klinischen Studien mit Arzneimitteln, die in einem Mitgliedstaat der EU durchgeführt werden, in die europäische Datenbank EudraCT aufzunehmen. Zur Möglichkeit eines öffentlichen Zugriffs auf diese Daten siehe die Antwort zu Frage 5.

2. Kann die Bundesregierung einschätzen, in welchem Umfang Patientinnen und Patienten nutzlose oder gar schädliche Behandlungen erhalten haben, weil nicht alle Daten aus klinischen Studien publiziert wurden?

Dazu kann keine Einschätzung vorgenommen werden (siehe Antwort zu den Fragen 1 und 5).

3. Welchen Zusammenhang sieht die Bundesregierung zwischen dem Fakt, dass mehr als 70 Prozent der klinischen Studien hierzulande durch die Industrie gesponsert werden, und einer unzureichenden Publikationspraxis?

Hierzu wird auf die Antwort zu Frage 1 verwiesen.

4. Wie schätzt die Bundesregierung in diesem Zusammenhang die Informationsgrundlage ein, auf der Institutionen wie der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) und zuarbeitende Institute wie das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) Entscheidungen über die Erstattungsfähigkeit von Medikamenten treffen?

Zunächst muss zwischen den Aufgaben des IQWiG und den zuständigen Bundesoberbehörden – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) – unterschieden werden. Die gesetzliche Aufgabe des IQWiG ist nach dem Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), den Nutzen oder das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Arzneimitteln zu bewerten, und zwar durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patienten im Verhältnis zu den Kosten. Dafür stehen insbesondere die öffentlichen Bewertungsberichte über zugelassene Arzneimittel, aber auch andere öffentlich verfügbare Informationsquellen der evidenzbasierten medizinischen Wissenschaft zur Verfügung.

Klinische Prüfungen nach dem Arzneimittelgesetz, über die das BfArM und das PEI entscheiden, geben Aufschluss über das Nutzen-Risiko-Verhältnis des

von der Prüfung erfassten Arzneimittels und ermöglichen damit die Bewertung seiner Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Für die Bewertung eines zusätzlichen Nutzens gegenüber anderen Arzneimitteln sind diese Arzneimittelstudien nicht vorgesehen, sodass in der Regel meist weitere Erkenntnisse erforderlich sind, die das IQWiG für seine Aufgaben selbst heranziehen muss. Die Bundesregierung geht davon aus, dass die Institutionen der Selbstverwaltung die erforderliche hohe fachliche Kompetenz sowohl für die Auswahl und Bewertung von Studien als auch für die Beurteilung der zur Verfügung stehenden Informationsgrundlage haben.

5. Welche Maßnahmen will die Bundesregierung ergreifen, um die Informationsgrundlage von IQWIG und G-BA zu Ergebnissen von klinischen Studien zu verbessern?

Bereits heute gibt es in der EU für alle klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln eine Registrierungspflicht in der EudraCT-Datenbank. Deren Inhalt steht zwar derzeit der Öffentlichkeit nicht zur Verfügung. Daten aus dieser Datenbank werden aber künftig auf EU-Ebene in einer der Öffentlichkeit und damit auch dem IQWiG zugänglichen Datenbank (EudraPharm) enthalten sein, sobald die erforderlichen (insbesondere technischen) Voraussetzungen dafür auf EU-Ebene vorhanden sind. Im Übrigen gibt es derzeit schon eine EU-weite Verpflichtung zur Veröffentlichung von Daten aus klinischen Studien mit Kindern, die auf die so genannte Kinderarzneimittelverordnung [Verordnung (EG) Nr. 1901/2006] zurückgeht.

Die Bundesregierung setzt sich auf europäischer Ebene für die Bereitstellung der klinischen Prüfdaten für die Öffentlichkeit ein. Sie wirkt aktiv in EU-Arbeitsgruppen zur Erarbeitung der erforderlichen EU-Leitlinien mit, mit denen insbesondere die Datenfelder identifiziert und charakterisiert werden sollen, die der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt werden.

6. Inwieweit ist aus Sicht der Bundesregierung die Selbstverpflichtung der internationalen Pharmaindustrie aus dem Jahr 2005 erfolgreich, Informationen zu klinischen Studien umfangreich offenzulegen (bitte mit Begründung)?

Eine Selbstverpflichtung kann als ein wichtiger Baustein angesehen werden für einen verbesserten Zugang zu Informationen über klinische Prüfungen mit Arzneimitteln. Die Selbstverpflichtung hat seitens der Industrieverbände unter anderem zu einem öffentlich zugänglichen Internetportal[1] geführt. Die Dateneingabe erfolgt in Eigenverantwortung der Industrie.

7. Sind der Bundesregierung Unternehmen der Pharmabranche bekannt, die keine Vereinbarung mit dem IQWIG getroffen haben, das komplette Datenmaterial aus den von ihnen verantworteten Studien zur Verfügung zu stellen bzw. die eine derartige bereits getroffene Vereinbarung nicht oder nur unvollständig befolgen?

Das IQWiG berichtet in regelmäßigen Abständen über die Arbeitsprozesse und -ergebnisse einschließlich des dabei verwendeten Datenmaterials. Die Bundesregierung geht davon aus, dass die Institutionen der Selbstverwaltung die erforderlichen Vorkehrungen in eigener Verantwortung treffen können.

[1] http://clinicaltrials.ifpma.org/de/meinportal/index.htm

8. Wie häufig tritt aus Sicht der Bundesregierung der Umstand ein, dass verschiedene Pharmahersteller mehrere Tests zum selben Wirkstoff durchführen, weil Vorstudien nicht veröffentlicht wurden, und welche Folgen bzw. Belastungen hat dies aus Sicht der Bundesregierung?

Klinische Prüfungen an Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen werden immer in mehreren Stufen (Phasen) durchgeführt. Insofern werden Arzneimittel, die denselben Wirkstoff enthalten, in mehr als einer einzigen klinischen Prüfung getestet, je nach Fragestellung (z. B. zur Verträglichkeit und Sicherheit, zur Dosisfindung, zum Wirknachweis, zum Anwendungsgebiet). Einer arzneimittelrechtlichen Zulassung wird das Gesamtergebnis zugrunde gelegt. Im Falle von Generika (Nachahmerpräparate, die den gleichen Wirkstoff wie das Originalpräparat enthalten) sind z. B. zusätzliche Studien (Bioäquivalenzstudien) erforderlich, um damit nachzuweisen, dass das Generikum dem Originalpräparat therapeutisch gleichwertig ist.

Mit der EudraCT-Datenbank (siehe dazu auch Antwort zu Frage 10) ist die Durchführung von klinischen Arzneimittelprüfungen für die Behörden in Europa transparenter geworden, da alle Prüfungen vor Beginn genehmigt und nach ihrer Beendigung zumindest national Abschlussberichte vorgelegt werden müssen. Die Möglichkeit, Arzneimittelstudien, die in vergleichbarer Form schon stattgefunden haben, zu erkennen, wurde mit der EudraCT-Datenbank verbessert, da alle Prüfungen zumindest für die Behörden zugänglich sind. Der Schutz der Patientinnen und Patienten wird durch die zuständigen Bundesoberbehörden im Rahmen ihrer Amtsaufgaben sehr ernst genommen.

Die derzeitige Informationslage über klinische Prüfungen für die Öffentlichkeit wird sich absehbar ändern (siehe Antwort zu Frage 5).

Dann besteht auch außerhalb von Behörden die Möglichkeit, in der EudraPharm-Datenbank Recherchen nach klinischen Prüfungen vorzunehmen. Die zuständigen Bundesoberbehörden haben keine Hinweise darauf, dass seit der Einrichtung der EudraCT-Datenbank und der Einführung der Genehmigungspflicht klinische Prüfungen mit dem gleichen Prüfarzneimittel und der gleichen Fragestellung mehrfach durchgeführt worden wären.

9. Wie bedeutend schätzt die Bundesregierung den volkswirtschaftlichen Schaden und das ethische Problem dieser Mehrfachstudien ein, die von verschiedenen Herstellern zum selben Wirkstoff durchgeführt werden?

Hierzu wird auf die Antwort zu Frage 8 verwiesen.

10. Welche Art von Informationen und Daten zu klinischen Studien werden für die europäische Datenbank EudraCT registriert?

Die Datenbank wird zentral durch die Europäische Behörde (EMEA) und lokal in den Genehmigungsbehörden der Mitgliedstaaten verwaltet. Erfasst werden die Anträge, wesentliche Änderungen und die Beendigung der klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln. Zusätzlich können weitere administrative Daten des Antrags, wie z. B. die Nachlieferung von Unterlagen, der Zeitpunkt der Genehmigung der klinischen Prüfung durch die Behörde und der zustimmenden Bewertung durch die Ethik-Kommission, sowie die Gründe beim vorzeitigen Abbruch einer Studie hinterlegt werden. Einträge über Ergebnisse der klinischen Studien sind derzeit nicht vorgesehen.

Neben den administrativen Angaben zur klinischen Prüfung allgemein (z. B. zur so genannten EudraCT-Nummer, die der eindeutigen Identifizierung einer klinischen Prüfung in Europa und des Verantwortlichen für die klinische Prü-

fung dient) werden inhaltliche Angaben zur Prüfsubstanz (wie z. B. die Art der Herstellung sowie Qualitätsparameter) erfasst. Den größten Anteil machen jedoch die Angaben zur klinischen Prüfung selbst aus, z. B. Zielsetzung der Studie, Studienart und Phase, Studiendesign, Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer, Prüfzentren im Mitgliedstaat, Ethik-Kommission und Genehmigungsbehörde.

11. Werden in EudraCT auch unerwünschte Ereignisse wie Neben- oder Wechselwirkungen oder Wirkungslosigkeit verzeichnet?

Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen eines Prüfpräparats („SUSARs“) werden in einer anderen Datenbank (Eudravigilanz-Datenbank) geführt, die über eine Schnittstelle mit der EudraCT-Datenbank verbunden ist. SUSARs müssen innerhalb der gesetzlichen Frist an die zuständige Bundesoberbehörde gemeldet werden, die für die Einträge in die Datenbank sorgt.

Erkenntnisse über die Wirksamkeit ergeben sich in der Regel nicht primär aus einzelnen klinischen Prüfungen, sondern aus der Nutzen-Risiko-Bewertung im Rahmen der Prüfung eines Zulassungsantrags.

Zum Inhalt der EudraCT-Datenbank wird auf die Antwort zu Frage 10 verwiesen.

12. Über wie viele Studien enthält die Datenbank EudraCT zum jetzigen Zeitpunkt Informationen?

Sind dies alle klinischen Studien, die im Bezugszeitraum in der EU durchgeführt wurden?

Am 30. November 2009 waren die Anzahlen aller im Bezugszeitraum im Bereich der EU durchgeführten Studien wie folgt:

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total*
Europa	1 571	7 205	8 441	9 948	10 071	8 849	45 117
Deutschland	146	1 091	1 534	1 294	1 320	1 316	6 701
BfArM PEI	121 25	938 153	1 351 183	1 082 212	1 113 207	1 121 195	5 726 975
Frankreich	86	360	620	1 056	899	914	3 939
Schweden	242	390	426	432	402	337	2 229
Vereinigtes Königreich	1	1 800	1 056	1 076	1 083	962	5 978

* Die Zahlen für Europa enthalten bei multinationalen Studien Mehrfachnennungen.

13. Ist eine Erweiterung der Datenbank EudraCT auf Studien zu Therapeutika, Operationen, medizinischen Hilfsmitteln oder Diagnostika wie Bluttests geplant, und welche Haltung nimmt dazu die Bundesregierung ein?

In die EudraCT-Datenbank werden Informationen aus klinischen Arzneimittelprüfungen im Sinne der Richtlinie 2001/20/EG eingetragen. Das europäische Arzneimittelrecht schließt Medizinprodukte oder nichtmedikamentöse Therapieverfahren nicht ein.

14. Kommen die Informationen über Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Medikamenten in der EudraCT-Plattform der wissenschaftlichen Arbeit, etwa im Rahmen von Vergleichsstudien, Versorgungsforschung oder einer Nutzenbewertung, zugute?

    Wenn nein, warum nicht?

Hier wird auf die Antwort zu Frage 11 verwiesen.

15. Inwieweit hält die Bundesregierung die derzeit bestehende Regelung für zielführend, wonach Daten aus klinischen Studien, registriert auf der Plattform EudraCT, lediglich Mitgliedstaaten, der europäischen Agentur für Arzneimittel EMEA und der EU-Kommission, zugänglich sind, nicht jedoch der Öffentlichkeit?

    Sieht die Bundesregierung hier Änderungsbedarf (bitte mit Begründung)?

Siehe hierzu Antwort zu Frage 5.

16. Wie schätzt die Bundesregierung Umfang, Qualität und Validität der auf EudraCT erhobenen Daten aus klinischen Studien, etwa im Vergleich zum US-amerikanischen Register ClinicalTrials.gov, ein?

Bei den Daten in der EudraCT-Datenbank handelt es sich um Angaben der jeweils zuständigen Behörden in den einzelnen Mitgliedstaaten, die für die Richtigkeit verantwortlich sind.

In das US-amerikanische Register werden die Daten von den jeweiligen Firmen eigenverantwortlich eingetragen.

17. Inwieweit und ab wann sollen auf der öffentlich zugänglichen Datenbank EudraPharm (www.eudrapharm.eu), die Produktinformationen zu Medikamenten bereitstellt, Registrierungsinformationen von EudraCT öffentlich zugänglich gemacht werden?

Siehe hierzu Antwort zu Frage 5.

18. Inwieweit, ab wann, und in welcher Form sollen auf der öffentlich zugänglichen Datenbank EudraPharm auch Ergebnisse aus klinischen Studien veröffentlicht werden?

Siehe hierzu Antwort zu Frage 5.

19. Welcher Anteil der in Deutschland durchgeführten klinischen Studien ist beim kürzlich eingerichteten Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) registriert (bitte in absoluten Zahlen und in Prozent)?

Das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) wird gegenwärtig mit Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung aufgebaut. Die bisherigen Registrierungen dienten dem Aufbau von Strukturen sowie dem Etablieren und Testen des Registrierungsablaufs. Die Phase, in der möglichst flächendeckend in Deutschland laufende klinische Studien im Humanbereich im DRKS registriert werden sollen, beginnt nach Angaben des DRKS erst 2010. Die bisherigen Registrierungen dienten der Testung und Etablierung des Registrierungsablaufs. Bis zum 9. Dezember 2009 wurden 146 Studien registriert, 59 weitere Studien sind im Registrierungsprozess, aber wegen fehlender

Angaben noch nicht registriert. Das DRKS umfasst Arzneimittelstudien, Studien zu Medizinprodukten, Studien zu medizinischen (z. B. chirurgischen), physiotherapeutischen oder psychotherapeutischen Verfahren. Die Gesamtanzahl aller dieser Studien ist nicht bekannt, sie zu ermitteln ist eines der Ziele des Registers.

20. Welchen Nutzen für ein transparentes und effizientes Gesundheitswesen bzw. für die Gesundheitsforschung sieht die Bundesregierung in der freiwilligen Registrierung von Studien beim DRKS?

Das DRKS ist als eines von derzeit zehn Primär-Registern weltweit von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) anerkannt. Als WHO-Primär-Register für Deutschland erfüllt es die Anforderungen der Vereinigung der Herausgeber der wichtigsten Internationalen Medizinzeitschriften („International Committee of Medical Journal Editors“), dessen Mitglieder die prospektive Registrierung in einer international anerkannten Datenbank als Voraussetzung für eine Veröffentlichung beschlossen haben.

Die Möglichkeit, bei wissenschaftlichen Literaturrecherchen alle relevanten klinischen Studien zu einer bestimmten Fragestellung zu finden, hängt vor allem von der Vollständigkeit der publizierten Literatur ab. Der so genannte Publication-Bias (Studien mit positiven Ergebnissen werden häufiger und eher publiziert) führt zu einer verzerrten Bewertung von diagnostischen und medizinisch-therapeutischen Verfahren. Öffentlich zugängliche Studienregister klinischer Studien wie das DRKS schließen diese Informationslücke und tragen so zu einer größeren Transparenz bei.

21. Welchen Nutzen für ein transparentes und effizientes Gesundheitswesen bzw. für die Gesundheitsforschung könnte eine rechtlich verbindliche und entsprechend sanktionierte Registrierungs- und Veröffentlichungspflicht für klinische Studien in Europa aus Sicht der Bundesregierung haben?

    Wird die Bundesregierung in diese Richtung tätig werden?

Informationen über klinische Prüfungen können für Patienten, pflegende Personen und Fachkräfte des Gesundheitswesens, die sich gegebenenfalls für laufende oder abgeschlossene Prüfungen interessieren, von Nutzen sein. Gleichzeitig können transparentere Informationen zu weiteren Forschungsarbeiten beitragen und dazu führen, dass Studien besser geplant werden können. Weitere potenzielle Nutzer dieser Art von Informationen sind die Pharmaindustrie, Hochschulen, wissenschaftliche Einrichtungen und Regulierungsbehörden.

Zur Datenbank EudraCT haben derzeit ausschließlich die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten und die Europäische Arzneimittel-Agentur Zugriff, damit die Vertraulichkeit der Daten streng gewahrt bleibt und die legitimen Interessen von Sponsoren geschützt werden, was bei der Auswahl der öffentlich zugänglichen Informationen berücksichtigt werden muss. Dabei gilt es, das nötige Gleichgewicht zwischen diesem Grundsatz und der Informationspflicht gegenüber der Öffentlichkeit im Interesse der öffentlichen Gesundheit und der Transparenz herzustellen. Das bedeutet, dass die zugänglich zu machenden Informationen für die Öffentlichkeit von Nutzen sein müssen.

22. Inwieweit könnten die neuen Regelungen der Section 801 des US-amerikanischen Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) Vorbild für eine solche Veröffentlichungspflicht im europäischen Maßstab sein?

Artikel 57 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 sieht vor, dass die EMEA eine der Öffentlichkeit zugängliche Datenbank für alle Arzneimittelprüfungen innerhalb der EU einrichtet. Nähere Ausführungen dazu wurden mit „Mitteilung der Kommission betreffend die Leitlinie zu den Datenfeldern der in Artikel 11 der Richtlinie 2001/20/EG vorgesehenen Datenbank über klinische Versuche, die in die gemäß Artikel 57 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichtete Datenbank über Arzneimittel aufzunehmen sind“ gemacht.

23. Welche Mitgliedstaaten der EU setzen sich für eine rechtlich verbindliche und entsprechend sanktionierte Veröffentlichungspflicht aller Daten und Ergebnisse aus klinischen Studien ein?

Nach hiesiger Kenntnis setzt sich die überwiegende Mehrheit dafür ein.

24. Setzt sich die Bundesregierung für eine entsprechende Veröffentlichungspflicht aller Daten und Ergebnisse aus klinischen Studien ein (bei positiver Antwort bitte konkrete Maßnahmen nennen)?

Siehe hierzu Antwort zu Frage 5.

Gesamtherstellung: H. Heenemann GmbH & Co., Buch- und Offsetdruckerei, Bessemerstraße 83–91, 12103 Berlin
Vertrieb: Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH, Amsterdamer Str. 192, 50735 Köln, Telefon (02 21) 97 66 83 40, Telefax (02 21) 97 66 83 44
ISSN 0722-8333